

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-031062

(43)Date of publication of application : 04.02.1997

(51)Int.Cl.

C07D235/28
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425
 C07D413/12
 C07D417/12
 //(C07D413/12
 C07D235:28
 C07D263:58)
 (C07D417/12
 C07D235:28
 C07D277:74)

(21)Application number : 07-180167

(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD

(22)Date of filing : 17.07.1995

(72)Inventor : AOKI KOZO
 AIKAWA KAZUHIRO

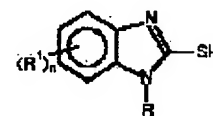
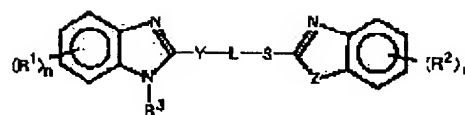
(54) BENZIMIDAZOLE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new benzimidazole compound expressed by a specific formula, having action suppressing foaming of macrophage and useful as an active ingredient for medicines used for preventing and/or treating arteriosclerosis.

SOLUTION: This compound is expressed by formula I [Y is a single bond or S; Z is O, S or N-R₄; R₁ and R₂ are each H, a halogen, an alkyl, an aryl, an alkoxy, an aryloxy, an alkoxycarbonyl, etc.; R₃ and R₄ are each H, an alkyl, an acyl, sulfonyl, an alkoxycarbonyl, etc.; (n) and (m) are each 1-3; L is a 2-12C alkylene or a coupling group, containing one or two or more phenylene groups or ether groups and selected from an alkylene in which number of atoms constituting a bonding chain length is 4-12], e.g. 1-(2'-(5'-methylbenzimidazolylthio)-5-(2''-benzimidazolylthio)pentane.

Furthermore, the compound is preferably obtained by using 2-mercaptobenzimidazole compound of formula II as a raw material compound.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

18.10.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the

examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3781131

[Date of registration] 17.03.2006

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-31062

(43) 公開日 平成9年(1997)2月4日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 235/28			C 0 7 D 235/28	Z
A 6 1 K 31/415	ADN		A 6 1 K 31/415	ADN
31/42	ABX		31/42	ABX
31/425			31/425	
C 0 7 D 413/12	2 3 5		C 0 7 D 413/12	2 3 5

審査請求 未請求 請求項の数14 OL (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-180167

(22) 出願日 平成7年(1995)7月17日

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 青木 幸三

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真

フイルム株式会社足柄研究所内

(72) 発明者 相川 和広

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真

フイルム株式会社足柄研究所内

(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外1名)

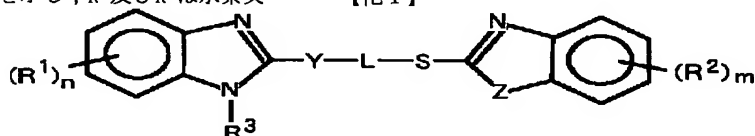
(54) 【発明の名称】 ベンズイミダゾール化合物

(57) 【要約】

【解決手段】 下記式 (Yは単結合又はSを示し; ZはO, S, 又はN-R⁴を示し; R¹及びR²は水素、ハロゲン、アルキル、又はアリールなどを示し; R³及びR⁴は水素又

はアルキルなどを示し; n 及びm は1~3の整数を示し; LはC₁₋₁₂ アルキレンなどを示す) で示されるベンズイミダゾール化合物。

【化1】



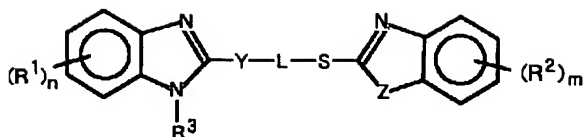
【効果】 マクロファージの泡沫化を抑制し、高脂血症や動脈硬化症の予防・治療剤の有効成分として有用であ

る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式：

【化1】



(式中、Yは単結合又は硫黄原子を示し；Zは酸素原子、硫黄原子、又はN-R⁴を示し；R¹及びR²はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；n及びmはそれぞれ独立に1、2又は3の整数を示し、n又はmが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個の同一又は異なるR¹又はR²がベンゼン環上に置換していることを示し；Lは炭素数2～12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4～12のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；ただし、Yが硫黄原子であり、ZがN-R⁴であり、n=mであり、かつ、R³及びR⁴が同一の置換基を示す場合には、R¹及びR²が同一の置換基を示すことはない)で示されるベンズイミダゾール化合物。

【請求項2】 Yが単結合又は硫黄原子であり；Zが酸素原子、硫黄原子、又はN-R⁴であり；R¹及びR²がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり；R³及びR⁴がそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はアシル基であり；n及びmはそれぞれ独立に1又は2であり；Lは炭素数4～11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基から選ばれる連結基である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Yが単結合又は硫黄原子であり；Zが酸素原子、硫黄原子、又はN-R⁴であり；R¹及びR²がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基、フェニル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、C₁₋₄アルキルスルファモイル基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり；R³及びR⁴がそれぞれ独立に水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はC₁₋₄アルキルカルボニル基であり；n及びmはそれぞれ独立に1又は2であり；Lは炭素数4～11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上

のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基から選ばれる連結基である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 Yが単結合又は硫黄原子であり；R¹が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、又はニトロ基であり；nが1又は2であり；R²が水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基、フェニル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、C₁₋₄アルキルスルファモイル基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、又はヒドロキシ基であり；mが1又は2であり；R³が水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はC₁₋₄アルキルカルボニル基であり；Zが酸素原子、硫黄原子、又はN-R⁴(R⁴は水素原子、C₁₋₄アルキル基、又はC₁₋₄アルキルカルボニル基を示す)であり；Lは炭素数4～11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基から選ばれる連結基である請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 Yが単結合を示す場合にはR²が水素原子である請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 Lが1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基である場合にはYが硫黄原子である請求項4または5に記載の化合物。

【請求項7】 R¹がハロゲン原子であり；nが1又は2であり；R²がハロゲン原子であり；mが1又は2である請求項6に記載の化合物。

【請求項8】 mが2である請求項7に記載の化合物。

【請求項9】 請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含む高脂血症予防・治療剤。

【請求項10】 請求項4ないし8のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含む高脂血症予防・治療剤。

【請求項11】 請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含む動脈硬化症予防・治療剤。

【請求項12】 請求項4ないし8のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含む動脈硬化症予防・治療剤。

【請求項13】 請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含むコレステロール低下剤。

【請求項14】 請求項4ないし8のいずれか1項に記載

載の化合物を有効成分として含むコレステロール低下剤。

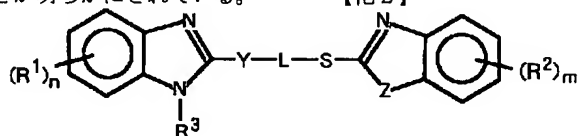
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンズイミダゾール化合物に関する。さらに詳しくいうと、本発明は、高脂血症や動脈硬化の治療や予防に用いる医薬の有効成分、ハロゲン化銀感光材料の添加剤、又は液晶の構成成分として有用な新規なビス型ベンズイミダゾール化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年平均寿命の伸びに伴い、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などいわゆる成人病が増加し続けている。特に、高カロリー・高コレステロール食を多くとることにより高脂血症及びこれに起因する動脈硬化症が急増しており、大きな社会問題となってきた。現在、高脂血症及び動脈硬化症の薬物療法に用いられている薬剤は、対症療法的に血中コレステロールを低下させるものであり、動脈硬化巣そのものの縮退を期待できる薬物ではない。動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積により特徴付けられる病変であり、最近の生化学的知見から、マクロファージの泡沫化が動脈硬化巣の形成に中心的な役割を果たしていることが明らかにされている。



(式中、Yは単結合又は硫黄原子を示し；Zは酸素原子、硫黄原子、又はN-R⁴を示し；R¹及びR²はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；n及びmはそれぞれ独立に1、2又は3の整数を示し、n又はmが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個の同一又は異なるR¹又はR²がベンゼン環上に置換していることを示し；Lは炭素数2～12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4～12のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；ただし、Yが硫黄原子であり、ZがN-R⁴であり、n=mであり、かつ、R³及びR⁴が同一の置換基を示す場合には、R¹及びR²が同一の置換基を示すことはない)で示されるベンズイミダゾール化合物が提供される。さらに、本発明の別の態様により、上記化合物を有効成分として含む高脂血症予防・治療剤、及び動脈硬化

従って、マクロファージ泡沫化を抑制することによって、動脈硬化巣の形成を阻害して動脈硬化症を予防し、あるいは、動脈硬化巣を縮退させて動脈硬化症を根治できる可能性があるが、従来、このような作用を有する薬剤は知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有し、高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用な化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の式で示される新規なベンズイミダゾール化合物が、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防・治療剤や高脂血症の予防・治療剤の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0005】すなわち本発明は、下記の式(I)：

【化2】

症予防・治療剤；マクロファージの泡沫化抑制剤；動脈硬化巣縮退剤；動脈硬化巣形成阻害剤；及びコレステロール低下剤が提供される。

【0006】

【発明の実施の形態】上記式中、Yは単結合又は硫黄原子を示す。Yが単結合を示す場合、R³が置換するイミダゾール環の2個の窒素原子に挟まれた炭素原子（ベンズイミダゾール環の2-位炭素）が連結基Lと直接結合している。これらのうち、Yが硫黄原子であることが好ましい。Zは酸素原子、硫黄原子、又はN-R⁴を示し、それぞれZを含むヘテロ縮合環がベンゾオキサゾール、ベンズチアゾール、又はベンズイミダゾール環であることを示す。

【0007】R¹及びR²は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し、n及びmはそれぞれ独立に1、2、又は3の整数を示す。R¹及びR²が独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はアルコキシカルボニル基であることが好

ましく、水素原子、塩素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基であることが特に好ましい。ZがN-R¹である場合、R¹及びR²のいずれか一方が水素原子であることが好ましい。

【0008】nが1を示す場合、1個のR¹がベンゼン環上の任意に位置に置換していることを示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個のR¹がベンゼン環上の任意の置換していることを示す。nが2又は3を示す場合、複数のR¹は同一でも異なってもよい。同様に、mが1を示す場合、1個のR²がベンゼン環上の任意に位置に置換していることを示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個のR¹がベンゼン環上の任意の置換していることを示す。nが2又は3を示す場合、複数のR²は同一でも異なってもよい。R¹及びR²はそれぞれベンズイミダゾール環及びZを含むヘテロ縮合環の5-位及び／又は6-位に置換していることが好ましい。

【0009】R¹及びR²が示す各置換基について具体的に説明すると、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよく、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子、特に好ましくは塩素原子を用いることができる。アルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-18} (炭素数1～18の) アルキル基を用いることができ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、n-ドデシル基、又はn-オクタデシル基などを用いることができる。好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-8} アルキル基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖の C_{1-4} アルキル基、特に好ましくはメチル基を用いることができる。

【0010】ハロゲン化アルキル基としては、1又は2以上の同一又は異なるハロゲン原子が置換した、上記の直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-18} アルキル基、より好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-8} アルキル基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖の C_{1-4} アルキル基を用いることができる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子又は塩素原子、より好ましくはフッ素原子を用いることができる。例えば、モノクロロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基などを用いることができ、特に好ましくはトリフルオロメチル基を用いることができる。

【0011】アリール基としては置換若しくは無置換の C_{6-14} アリール基 (例えば、置換若しくは無置換のフェニル基又は置換若しくは無置換のナフチル基など) を挙げることができる、好ましくは置換若しくは無置換のフェニル基、より好ましくは無置換フェニル基を用いることができる。アリール基の置換基としては、上記のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、下記のアルコキシ基などを挙げることができる。

アリールオキシ基としては、上記アリール基の環上の1個の水素原子を酸素原子で置換することにより形成される C_{6-14} アリールオキシ基を用いることができ、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などを用いることができる。

【0012】アルコキシ基としては直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-18} アルコキシ基を用いることができ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロヘキソキシ基、n-オクチルオキシ基、n-ドデシルオキシ基、又はn-オクタデシルオキシ基などを用いることができる。好ましくは、直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-8} アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖の C_{1-4} アルコキシ基、特に好ましくはメトキシ基又はエトキシ基を用いることができる。アルコキシカルボニル基としては、上記の直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-18} アルコキシ基、好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状の C_{1-8} アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖の C_{1-4} アルコキシ基が置換したカルボニル基を用いることができる。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基、n-オクチルオキシカルボニル、n-ドデシルオキシカルボニル、n-オクタデシルオキシカルボニル基などを用いることができ、好ましくは、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基を用いることができる。

【0013】カルバモイル基としては置換又は無置換のカルバモイル基を用いることができ、置換カルバモイル基としては、モノー又はジ置換カルバモイル基を用いることができる。カルバモイル基に置換する1又は2個の置換基としては、例えば、上記の C_{1-18} アルキル基や上記の C_{6-14} アリール基を用いることができ、これらの1又は2個の置換基の合計炭素数が、例えば、18以下、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。置換カルバモイル基としては、例えば、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、n-オクチルカルバモイル基、n-ヘキサデシルカルバモイル基、又はフェニルカルバモイル基、好ましくはメチルカルバモイル基などを用いることができる。

【0014】スルファモイル基としては置換又は無置換のスルファモイル基を用いることができ、置換スルファモイル基としては、モノー又はジ置換スルファモイル基を用いることができる。スルファモイル基に置換する1又は2個の置換基としては、例えば、上記の C_{1-18} アルキル基や上記の C_{6-14} アリール基を用いることができ、これらの1又は2個の置換基の合計炭素数が、例えば、18以下、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。置換スルファモイル基としては、例えば、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、n-オクチルスルファモイル基、n-ヘキサデシルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基、好ましく

はメチルスルファモイル基などを用いることができる。

【0015】アシルアミノ基を構成するアシル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基が置換したカルボニル基であるアルキルカルボニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈ アルキル基が置換したハロゲン化アルキルカルボニル基、又は、上記のC₆₋₁₄ アリール基が置換したアリールカルボニル基などを用いることができ、カルボニル基に置換するこれらのアルキル基、ハロゲン化アルキル基、又はアリール基の炭素数は、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。アシルアミノ基として、例えば、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、n-ブタノイルアミノ基、n-オクタノイルアミノ基、n-ヘキサデカノイルアミノ基、又はベンゾイルアミノ基、好ましくはアセチルアミノ基又はプロピオニルアミノ基、特に好ましくはプロピオニルアミノ基を用いることができる。

【0016】スルホニルアミノ基を構成するスルホニル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基が置換したスルホニル基であるアルキルスルホニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈ アルキル基が置換したハロゲン化アルキルスルホニル基、又は、上記のC₆₋₁₄ アリール基が置換したアリールスルホニル基などを用いることができ、スルホニル基に置換するこれらのアルキル基、ハロゲン化アルキル基、又はアリール基の炭素数は、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。スルホニルアミノ基としては、例えば、メタンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-ブタンスルホニルアミノ基、n-オクタンスルホニルアミノ基、n-ヘキサデカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、又はp-トルエンスルホニルアミノ基、好ましくは、メタンスルホニルアミノ基などを用いることができる。

【0017】R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示す。R³及びR⁴が示すアルキル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基、好ましくはこれらのうち直鎖又は分岐鎖のもの、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₈ アルキル基、特に好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₄ アルキル基、最も好ましくはメチル基を用いることができる。R³及びR⁴が示すアシル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基が置換したカルボニル基であるアルキルカルボニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈ アルキル基が置換したハロゲン化アルキルカルボニル基、又は、上記のC₆₋₁₄ アリール基が置換したアリールカルボニル基などを用いることができる。

【0018】R³及びR⁴が示すスルホニル基としては、上記のC₁₋₁₈ アルキル基が置換したスルホニル基であるアルキルスルホニル基、上記のハロゲン化C₁₋₁₈ アルキル基が置換したハロゲン化アルキルスルホニル基、又は、

上記のC₆₋₁₄ アリール基が置換したアリールスルホニル基などを用いることができ、アルコキシカルボニル基としては上記のC₁₋₁₈ アルコキシ基、好ましくは、C₁₋₈ アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₁₋₄ アルコキシ基が置換したカルボニル基を用いることができる。また、カルバモイル基及びスルファモイル基としては、それぞれ上記で説明した置換又は無置換のカルバモイル基及びスルファモイル基を用いることができる。R³及びR⁴としては、独立に水素原子、直鎖若しくは分岐鎖のC₁₋₅ アルキル基、又は直鎖若しくは分岐鎖のC₁₋₄ アルキルカルボニル基などが好ましく、R³及びR⁴が水素原子であることが特に好ましい。

【0019】上記式(I)中、Lは連結基を示し、該連結基はC₂₋₁₂ アルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含む連結鎖長を構成する原子数が4~12のアルキレン基から選ばれる。これらのアルキレン基は他の置換基で置換されていてもよく、アルキレン基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよい。C₂₋₁₂ アルキレン基としては、例えば、エチレン基、1,4-ブチレン基、1,5-ペンチレン基、1,6-ヘキシレン基、1,10-デシレン基などを用いることができる。好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₄₋₁₂ アルキレン基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC₄₋₁₁ アルキレン基、さらに好ましくは直鎖のC₄₋₈ アルキレン基、特に好ましくはC₅₋₆ アルキレン基を用いることができる。

【0020】Lが1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含む場合、連結鎖の鎖部分を構成する炭素原子又は酸素原子（これらを連結鎖長を構成する原子という）の数は4~12個である（ただしフェニレン基の場合は原子数4とする）。フェニレン基は他の1又は2以上の同一又は異なる置換基、例えば、上記のR¹について説明した置換基（アルキル基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、又はヒドロキシ基など）を有していてもよい。

【0021】フェニレンを含む連結基としては、例えば、1,4-キシリレン、1,3-キシリレン、1,2-キシリレン、2-エチレン-4-フェニルメチル基等のアルキレン-フェニレン-アルキレン基を挙げることができ、エーテル基を含む連結基としては、例えば、エチレンオキシエチル、又はエチレンオキシエトキシエチル基などを挙げることができる。LがC₄₋₈ アルキレン基又はエチレンオキシエチル基であることが好ましく、C₅₋₆ アルキレン基であることが特に好ましい。なお、本発明化合物において、連結基Lにより連結される2つの部分構造（上記式(I)において、Lを挟んで右側の部分構造と左側の部分構造）が同一となることはなく、さらに、Yが硫黄原子であり、ZがN-R⁴であり、n=mであり、かつ、R³及びR⁴が同一の置換基を示す場合には、R¹及びR²が同一の置換基を示すことはない。より好ましくは、Yが硫黄原子であり、ZがN-R⁴であり、かつ、n=mである場合に

は、 R^1 及び R^2 が同一の置換基であって、かつ、 R^3 及び R^4 が同一の置換基であることはない。

【0022】本発明の上記化合物は酸付加塩を形成することができ、また、 R^1 及び R^2 がヒドロキシ基の場合には塩基付加塩を形成することができる。これらの酸付加塩及び塩基付加塩はいずれも本発明の範囲に含まれる。さらに、 R^1 及び R^2 がヒドロキシ基の場合には分子内でツビッター型の化合物として存在する場合もあるが、このような化合物も本発明の範囲に含まれる。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、又はリン酸塩などの鉱酸塩の他、 p -トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、又はカルシウム塩などの金属塩の他、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩などを挙げることができる。

【0023】本発明の化合物は、 $R^1 \sim R^4$ の種類に応じて1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合がある。このような場合、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体、及び2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体が存在することがあるが、純粋な形態の任意の光学異性体若しくはジアステレオ異性体はいずれも本発明の範囲に含まれる。また、任意の光学異性体の任意の割合の混合物、ラセミ体、又は任意のジアステレオ異性体の任意の割合の混合物なども本発明の範囲に含まれる。さらに、遊離形態若しくは塩の形態の本発明化合物の任意の水和物若しくは溶媒和物も本発明の範囲に含まれることはいうまでもない。

【0024】本発明の好ましい態様として、

(a) Y が単結合又は硫黄原子であり； Z が酸素原子、硫黄原子、又は $N-R^4$ であり； R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり； R^3 及び R^4 がそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はアシル基であり； n 及び m はそれぞれ独立に1又は2であり； L は炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

【0025】(b) Y が単結合又は硫黄原子であり； Z が酸素原子、硫黄原子、又は $N-R^4$ であり； R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、フェニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり； R^3 及び R^4 がそれぞれ独立に水

素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は C_{1-4} アルキルカルボニル基であり； n 及び m はそれぞれ独立に1又は2であり； L は炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

【0026】(c) Y が単結合又は硫黄原子であり； R^1 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、又はニトロ基であり； n が1又は2であり； R^2 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、フェニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、又はヒドロキシ基であり； m が1又は2であり； R^3 が水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は C_{1-4} アルキルカルボニル基であり； Z が酸素原子、硫黄原子、又は $N-R^4$ (R^4 は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、又は C_{1-4} アルキルカルボニル基を示す)であり； L は炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

【0027】(d) 上記(c)の化合物であって、ただし、 Y が単結合を示す場合には R^2 が水素原子である化合物；(e) 上記(c) 又は(d)の化合物であって、ただし、 L が1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基である場合には、 Y が硫黄原子である化合物；

(f) 上記(e)の化合物において、 R^1 がハロゲン原子であり； n が1又は2であり； R^2 がハロゲン原子であり； m が1又は2である化合物；

(g) 上記(e)の化合物において、 R^1 がハロゲン原子であり； n が1又は2であり； R^2 がハロゲン原子であり； m が2である化合物；及び

(h) R^1 及び R^2 がそれぞれヘテロ縮合環の5-位及び/又は6-位の置換基である上記の各化合物；が提供される。

【0028】これらの化合物において、 R^1 及び R^2 が示すハロゲン原子が塩素原子であり、 C_{1-4} アルキル基がメチル基であり、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基がトリフルオロメチル基であり、 C_{1-4} アルコキシ基がメトキシ基若しくはエトキシ基であり、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基がエトキシカルボニル基であり、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基がメチルスルファモイル基であり、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基がエチルカルボニルアミノ基であり、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基がメチルスルホニルアミノ基であり； R^3 及び R^4 が示す C_{1-4} アルキル基がメチル基であり、 C_{1-4} アルキルカルボニル基がエチルカルボニル基であり、 L が示す1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基がエチレンオキシエチル若しくはエチレンオキシエトキシエチル基である化合物は、それぞれ

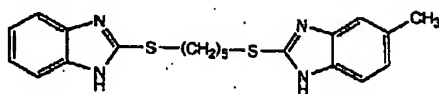
本発明の化合物として特に好ましい化合物である。本発明の化合物のうち、特に好ましい化合物を以下に例示するが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されること

はない。

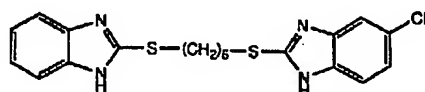
【0029】

【化3】

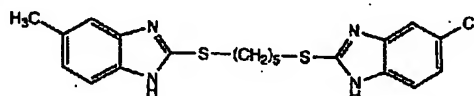
(1)



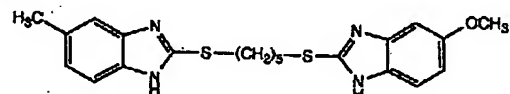
(2)



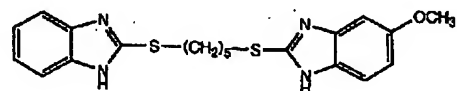
(3)



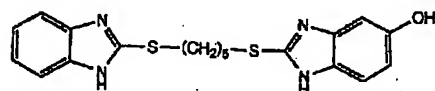
(4)



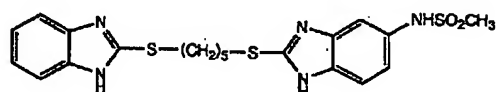
(5)



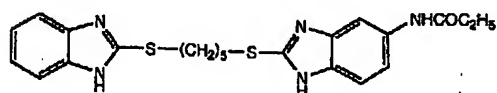
(6)



(7)

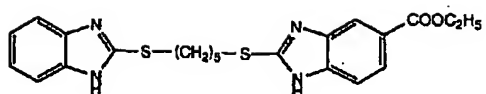


(8)



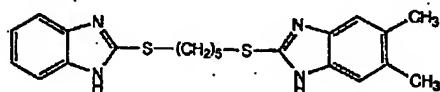
【化4】

(9)

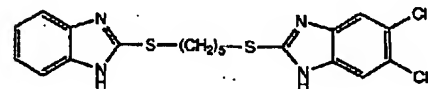


【化 5】

(10)

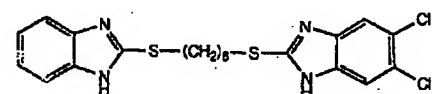


(11)

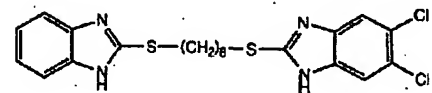


10

(12)

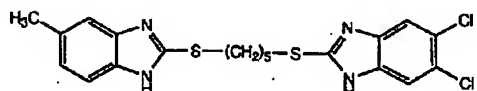


(13)

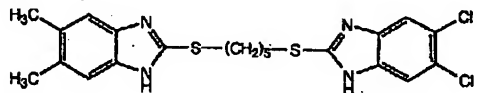


20

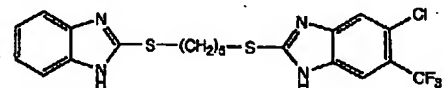
(14)



(15)



(16)



30

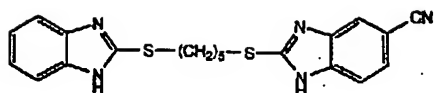
40

50

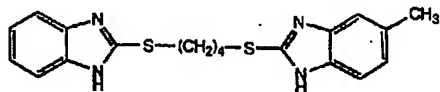
15

16

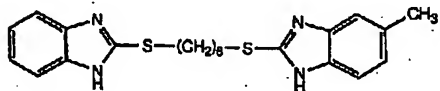
(17)



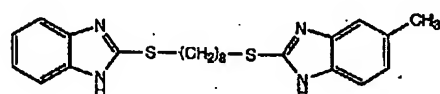
(18)



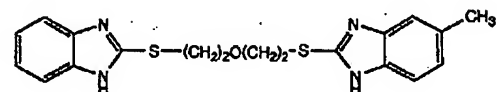
(19)



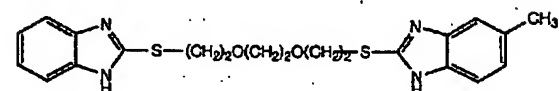
(20)



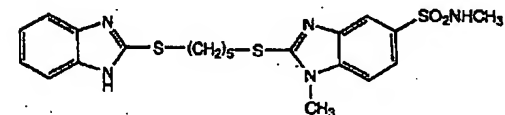
(21)



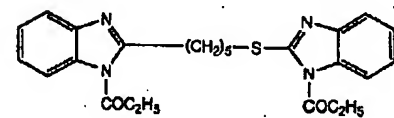
(22)



(23)



(24)

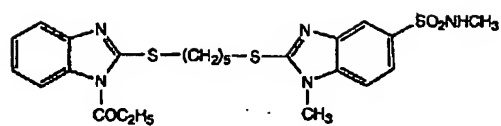


【化6】

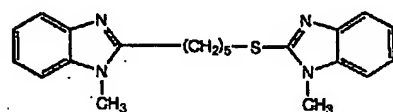
17

18

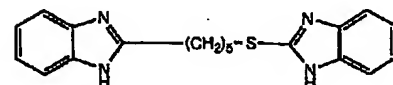
(25)



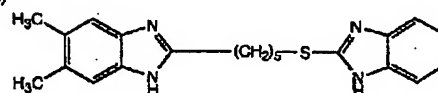
(26)



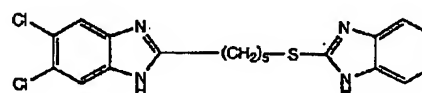
(27)



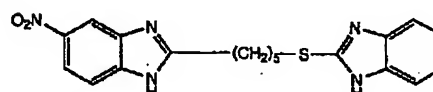
(28)



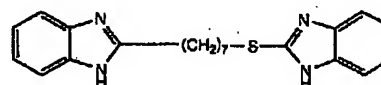
(29)



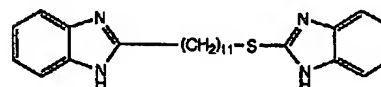
(30)



(31)



(32)

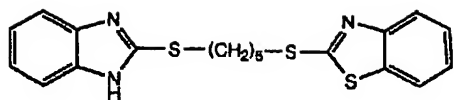


【化 7】

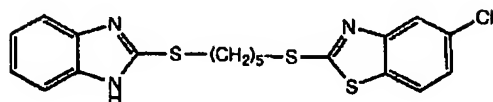
19

20

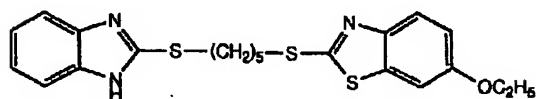
(33)



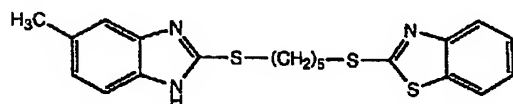
(34)



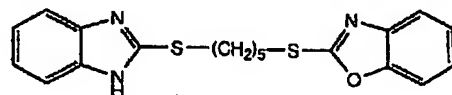
(35)



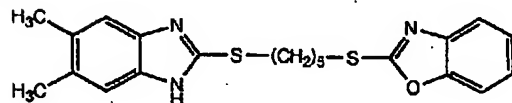
(36)



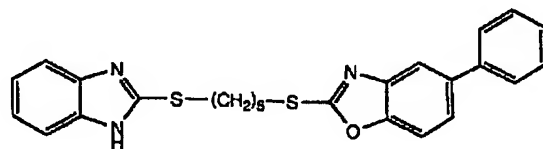
(37)



(38)



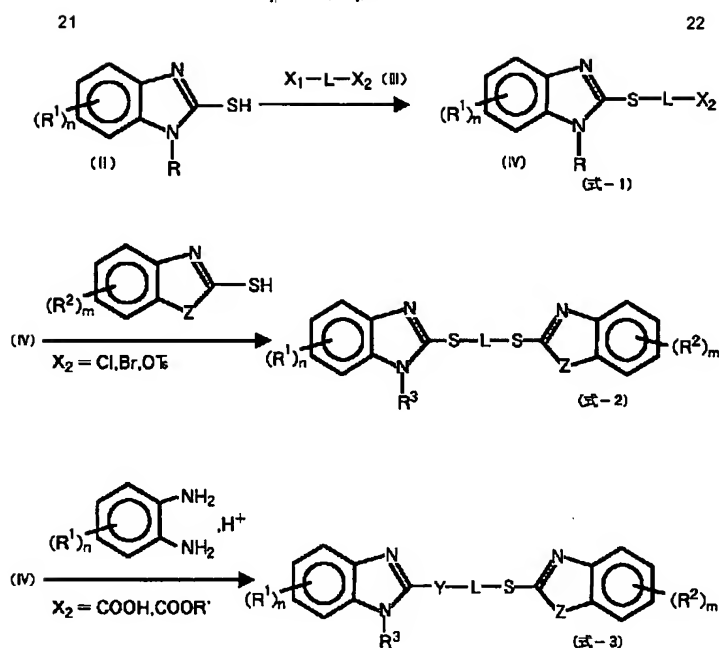
(39)



【0030】本発明の化合物は、例えば、以下に示すスキームに従って容易に入手可能な原料化合物(II)から当業者に周知の反応により製造できる。これらの方法の具体的方法は本明細書の実施例に詳細に説明されており、以下に述べる一般的な説明と実施例とを参照し、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、当業者は本発明の化合物を容易に製造することが

できる(スキーム中、 R^1 , R^2 , R^3 , n , m , Z , Y , 及び L は前記の通りであり、 X_1 はハロゲン原子又はアルキル若しくはアリアルスルホニルオキシ基など求核置換反応に対する離脱基を示し、 X_2 は上記離脱基、カルボキシル基、又はアルコキシカルボニル基を示す)。

【化8】



【0031】式(IV)の化合物の製造に用いる2-メルカプトベンズイミダゾール化合物(II)のうち、公知化合物についてはそれぞれの文献に記載された方法で製造することができるが、新規化合物などについては、一般的に 0 rg. Syn. Col. Vol. 4, p. 569に記載の方法で製造することができる。また、一部の化合物については試薬として市販のものを入手可能である。化合物(II)を連結基試薬(X_1-L-X_2 : III)と反応させることにより化合物(IV)を製造することができる(工程1)。上記反応は、例えば、エタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(TH F)などの一般的な有機溶剤中で行うのが一般的である。

【0032】必要に応じて、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒の存在下で反応を行ってもよいが、アルコール中で触媒の非存在下に加熱することによっても反応は良好に進行する。塩基を用いる場合、反応温度は基質化合物や溶媒の種類に応じて適宜選択すればよいが、通常、0 ~ 150 °C、好ましくは20 ~ 100 °Cで行えばよい。アルコール中で触媒の非存在下に反応を行う場合には、50 ~ 120 °C程度が好適である。

【0033】 X_1 及び X_2 の両方が離脱基の場合には、副反応を抑えるために化合物(II)に対して過剰量の化合物(I II)を用いることが好ましい。通常の場合、2倍から10倍量を用いればよいが、好ましくは4倍から10倍量を用いることができる。なお、一般的には未反応の化合物(I II)は反応終了後に回収可能である。一方、 X_2 がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基の場合には、副反応を抑えるために化合物(II)に対してほぼ等モルの化合物(III)を用いるべきである。例えば、化合物(II)に対して 0.8 ~ 1.2 倍モル、好ましくは0.95 ~ 1.1 倍モル程

度の化合物(III)を用いることが好ましい。 X_2 がカルボキシル基の場合には、反応終了後に生成するカルボン酸化合物(IV)を中和し、析出する結晶を集めるか有機溶剤で抽出して単離することができる。

【0034】 X_2 が塩素原子、臭素原子、又はp-トルエンスルホン基などの離脱基である場合には、化合物(IV)に対して2-メルカプトアゾール化合物(V)を反応させて、本発明の化合物(スキーム中の式-2の化合物)を製造することができる(工程2)。工程2において反応試薬として用いる化合物(V)は、一般的には公知の方法(0rg. Syn. Col. Vol., 4, p. 569)で製造することができ、一部の化合物については市販品を入手することも可能である。化合物(IV)と化合物(V)との反応は上記の工程1の条件に準じて行うことができる。

【0035】 X_2 がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基である場合には、化合物(IV)に対してo-フェニレンジアミン化合物(VI)を反応させることにより、本発明の化合物(スキーム中の式-3の化合物)を製造することができる。化合物(VI)は市販品を容易に入手することができ、化合物(IV)と化合物(VI)との縮合閉環反応は、一般的には酸触媒の存在下で行うことができる。酸触媒としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、又はp-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸を好適に使用できる。反応は溶媒の非存在下又は水若しくは各種有機溶剤の存在下で行うことができる。化合物(IV)に対する化合物(VI)のモル比率は 0.8 ~ 1.2 が好ましく、0.95 ~ 1.1 の範囲が特に好ましい。酸触媒は化合物(IV)に対して約0.1 ~ 10倍モル、好ましくは 1 ~ 5 倍モルの範囲で使用すればよい。

【0036】上記の反応において、 R^3 が水素原子の場合、原料化合物(II)又は式-2若しくは式-3の化合物をアルキル化又はアシル化に付することにより、さらに別の

本発明化合物を製造することができる。アルキル化は、上記の一般的な有機溶剤中で、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒を用いてアルキルハライドやアルキルトシラートなどの反応性アルキル化剤と反応させればよい。反応温度は基質化合物や溶媒の種類に応じて適宜選択すればよいが、通常、0~100℃、好ましくは20~60℃程度の温度で行うことが好適である。

【0037】アシル化反応は、一般的には、通常の不活性溶媒中で脱酸剤として塩基触媒（例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）の存在下に対応する酸ハライドと反応させればよい。不活性溶媒としては、例えばアセトニトリル、酢酸エチル、THF、DMF、ジメチルアセトアミド(DMAc)などを用いることができるが、極性の強いDMF、DMAc、アセトニトリルなどを用いる場合には塩基触媒の非存在下でも反応が進行する。酸ハライドは基質化合物に対して1.8~2.4倍モル程度の量を用いることが好ましく、反応温度は30~150℃程度、好ましくは、50~100℃程度の範囲で行うことができる。

【0038】本発明の化合物は、動脈硬化症における動脈硬化巣の形成に関与するマクロファージの泡沫化を強力に抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分、あるいは血中コレステロールを低下させることによる高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。従って、本発明の別の態様により、上記化合物を有効成分として含む動脈硬化症の予防及び／又は治療剤、並びに、高脂血症の予防及び／又は治療剤が提供される。

【0039】いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、泡沫化したマクロファージが動脈壁に侵入すると、それが引き金となって動脈壁の平滑筋の異常増殖を惹起され、動脈硬化症が発症することが知られている(Schaffner, T. et al., Amer. J. Pathol., 110, pp. 57-73, 1980; Gerrity, R.G., Amer. J. Pathol. 103, pp. 181-190, 1981)。本発明の医薬は、動脈硬化巣の形成に関与するマクロファージの泡沫化を抑制することにより、動脈硬化巣の形成を直接抑制するとともに、動脈硬化巣の縮退を可能にする。従って、本発明の医薬は、種々の原因で惹起される動脈硬化症や高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

【0040】本発明の上記医薬の投与形態は特に制限されず、経口的・非経口的に投与することができる。本発明の医薬として、有効成分である上記式(I)の化合物をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である式(I)の化合物に対して、必要により、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて、当業者に周知な形態の製剤として提供されるべきである。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることが

でき、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、又は貼付剤等を挙げることができる。薬理的、製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

【0041】例えば、経口投与、あるいは経皮又は経粘膜投与に適する製剤には、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。また、フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いて製剤を製造してもよい。

【0042】注射あるいは点滴用に適する製剤には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を添加してもよい。

【0043】本発明の医薬の投与量は特に制限されないが、投与形態、治療及び／又は予防の目的、患者の年齢、体重、症状等に応じて適宜選択すればよい。例えば、静脈内投与の場合には、成人1日あたり有効成分量として10~400 mg程度、好ましくは10~100 mg程度を投与すればよく、経口的に投与する場合には、成人1日あたり有効成分量として10~800 mg程度、好ましくは10~300 mg程度を用いればよい。本発明の医薬は1日あたり1回もしくは数回に分けて投与してもよく、投与期間も、患者の年齢、症状の改善度等に応じて任意に定めることができる。

【0044】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号を付した化合物は、本発明の特に好ましい化合物として上記に構造式を例示

した化合物の番号に対応している。

【0045】例1：5-(2'-(5'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド)の合成

2-メルカプトベンツイミダゾール 6.0 gと1,5-ジブロモペンタン 60 gとをエタノール 50 mlに溶解し、6時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後、残渣に酢酸エチル 50 mlとヘキサン 50 mlを加えてダイジェストし固形物約 12 gを得た。この固形物に水100 mlを加えて水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 220 g、溶媒：クロロホルム）で分取して 8.7gの粗結晶を得た。この粗結晶をエタノールから再結晶して表記化合物 7.8 gを得た。

融点 126-127 °C

元素分析 $C_{12}H_{15}N_2SBr$ として

計算値：C, 48.15；H, 5.05；N, 9.36 (%)

実測値：C, 47.98；H, 5.11；N, 9.21 (%)

【0046】例2：1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(5''-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンタン（化合物1）の合成

5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.57 gと2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾール 0.36 gをエタノール 5 mlに溶解して8時間加熱還流した。冷却後水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液を中和し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。水洗後に減圧で溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルより晶析して表記化合物 0.52 gを得た。

融点 163-165 °C

元素分析 $C_{20}H_{22}N_4S_2$ として

計算値：C, 62.79；H, 5.80；N, 14.65 (%)

実測値：C, 62.58；H, 5.71；N, 14.51 (%)

【0047】例3：1-(2'-(5'-クロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(5''-ベンツイミダゾイルチオ)ペンタン（化合物2）の合成

例2と同様にして5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.6 gと5-クロロ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.37 gより表記化合物 0.61 gを得た（酢酸エチル-アセトニトリルより晶析）。

融点 160-163 °C

元素分析 $C_{19}H_{19}N_4S_2Cl$ として

計算値：C, 56.63；H, 4.75；N, 13.91 (%)

実測値：C, 56.49；H, 4.60；N, 13.71 (%)

【0048】例4：1-(2-(5'-クロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(5''-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンタン（化合物3）の合成

例1と同様にして2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾールと1,5-ジブロモペンタンより 5-(2-(5'-メチルベ

ンツイミダゾイル)-チオ)ペンチルプロマイドを合成した。得られた 5-(2-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンチルプロマイド 0.63 gと5-クロロ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.37 gから例3と同様にして表記化合物 0.6 gを得た（エタノール-アセトニトリルより晶析）。

融点 174-175 °C

元素分析 $C_{20}H_{21}N_4S_2Cl$ として

計算値：C, 57.60；H, 5.08；N, 13.44 (%)

実測値：C, 57.44；H, 5.14；N, 13.58 (%)

【0049】例5：1-(2'-(5'-メトキシベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(5''-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンタン（化合物4）の合成

例4と同様にして5-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンチルプロマイド 0.63 gと2-メルカプト-5-メトキシベンツイミダゾール 0.36 gより表記化合物 0.7 gを得た（酢酸エチルより晶析）。

融点 170-171 °C

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4OS_2$ として

計算値：C, 61.13；H, 5.86；N, 13.58 (%)

実測値：C, 60.98；H, 5.74；N, 13.42 (%)

【0050】例6：1-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-メトキシベンツイミダゾイル)-チオ)ペンタン（化合物5）の合成

例2と同様にして5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.9 gと2-メルカプト-5-メトキシベンツイミダゾール 0.57 gより表記化合物 0.89gを得た（ワックス状物質）。

【0051】例7：1-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-ヒドロキシベンツイミダゾイル)-チオ)ペンタン（化合物6）の合成

化合物5 (0.34 g)を臭化水素酸 2 mlと水 2 mlに溶解し 16 時間加熱還流した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、水洗後に減圧で溶媒を留去した。残渣をエタノール-酢酸エチルより晶析して表記化合物 0.18 gを得た。

融点 112-114 °C

元素分析 $C_{19}H_{20}N_4OS_2$ として

計算値：C, 59.35；H, 5.24；N, 14.57 (%)

実測値：C, 59.21；H, 5.12；N, 14.39 (%)

【0052】例8：1-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-メタンスルホニルアミノベンツイミダゾイル)-チオ)ペンタン（化合物7）の合成

例2と同様にして5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.3 gと2-メルカプト-5-メタンスルホニルアミノベンツイミダゾール 0.28 gより表記化合物 0.32 gを得た（酢酸エチル-アセトニトリルより晶析）。

融点 141-143 °C

元素分析 $C_{20}H_{23}N_5O_2S_3$ として

計算値: C, 52.03; H, 5.02; N, 15.18 (%)

実測値: C, 51.84; H, 4.98; N, 15.09 (%)

【0053】例9: 1-(2'-(5"-プロピオニルアミノベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物8) の合成

例2と同様にして5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.3 gと2-メルカプト-5-メタンスルホニルアミノベンツイミダゾール 0.22 gより表記化合物 0.23 gを得た(ワックス状物質)。

【0054】例10: 1-(2'-(5'-エトキシカルボニルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物9) の合成

例2と同様にして5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.3 gと2-メルカプト-5-エトキシカルボニルベンツイミダゾール 0.22 gより表記化合物 0.14 gを得た(酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 155-156 °C

元素分析 C₂₂H₂₄N₄O₂S₂ として

計算値: C, 59.97; H, 5.49; N, 12.72 (%)

実測値: C, 59.73; H, 5.38; N, 12.58 (%)

【0055】例11: 1-(2'-(5',6'-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例10) の合成

例2と同様にして5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.6 gと2-メルカプト-5,6-ジメチルベンツイミダゾール 0.35 gより表記化合物 0.54 gを得た(酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 150-153 °C

元素分析 C₂₁H₂₄N₄S₂ として

計算値: C, 63.60; H, 6.10; N, 14.13 (%)

実測値: C, 63.36; H, 6.02; N, 14.32 (%)

【0056】例12: 1-(2'-(5',6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物11) の合成

例2と同様にして5-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.6 gと5,6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.44 gより表記化合物 0.72 gを得た(アセトニトリルより晶析)。

融点 167-169 °C

元素分析 C₁₉H₁₈N₄S₂Cl₂ として

計算値: C, 52.17; H, 4.15; N, 12.81 (%)

実測値: C, 52.03; H, 4.01; N, 12.62 (%)

【0057】例13: 6-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) ヘキシルプロマイド) の合成

例1と同様にして2-メルカプトベンツイミダゾール 3.0 gと1,6-ジブromoヘキサン24.4 gより表記化合物 5.0 gを得た(酢酸エチル-ヘキサンより晶析)。

【0058】例14: 1-(2'-(5',6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-6-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキサン (化合物例12) の合成

例2と同様にして6-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) ヘキシルプロマイド 0.31 gと5,6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.22 gより表記化合物0.39 gを得た(酢酸エチル-クロロホルムより晶析)。

融点 287-230 °C

元素分析 C₂₀H₂₀N₄S₂Cl₂ として

計算値: C, 53.21; H, 4.47; N, 12.41 (%)

実測値: C, 53.07; H, 4.22; N, 12.12 (%)

【0059】例15: 8-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) オクチルプロマイド) の合成

例1と同様にして2-メルカプトベンツイミダゾール 1.5 gと1,8-ジブromoオクタン13.6 gより表記化合物 2.6 gを得た(酢酸エチル-ヘキサンより晶析)。

【0060】例16: 1-(2'-(5',6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-8-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) オクタン (化合物13) の合成

例2と同様にして8-(2'-(ベンツイミダゾイルチオ) オクチルプロマイド 0.37 gと5,6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.22 gより表記化合物0.36 gを得た(エタノール-水より晶析)。

融点 176-178 °C

元素分析 C₂₂H₂₄N₄S₂Cl₂ として

計算値: C, 55.11; H, 5.05; N, 11.69 (%)

実測値: C, 54.98; H, 4.88; N, 11.43 (%)

【0061】例17: 1-(2'-(5',6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物14) の合成

例2と同様にして5-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 0.32 gと5,6-ジクロロ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.24 gより表記化合物 0.32 gを得た(アセトニトリルより晶析)。

融点 161-165 °C

元素分析 C₂₀H₂₀N₄S₂Cl₂ として

計算値: C, 53.21; H, 4.47; N, 12.41 (%)

実測値: C, 53.10; H, 4.29; N, 12.21 (%)

【0062】例18: 1-(2'-(5',6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-5',6'-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物15) の合成

例1と同様にして2-メルカプト-5,6-ジメチルベンツイミダゾール 5.34 gと1,5-ジブromoペンタン 34.5 gから5-(2'-(5',6'-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 6.6 gを得た。さらに、例2と同様にして5-(2'-(5',6'-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 0.65 gと5,6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.44 gより表記化合物 0.72 gを得た(アセトニトリルより晶析)。

融点 171-173 °C

元素分析 C₂₁H₂₂N₄S₂Cl₂ として

計算値: C, 54.19; H, 4.76; N, 12.04 (%)

実測値: C, 54.03; H, 4.57; N, 12.11 (%)

【0063】例19: 1-(2'-(5'-クロロ-6'-トリフルオロメチルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物16) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ベンチルブロマイド 0.3 gと5-クロロ-2-メルカプト-6-トリフルオロメチルベンツイミダゾール 0.26 gより表記化合物 0.29 gを得た (ワックス状)。

【0064】例20: 1-(2'-(5'-シアノベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物17) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ベンチルブロマイド 0.3 gと5-シアノ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.16 gより表記化合物 0.22 gを得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 152-154 °C

元素分析 $C_{20}H_{19}N_5S_2$ として

計算値: C, 61.04; H, 5.22; N, 17.80 (%)

実測値: C, 59.96; H, 5.10; N, 17.64 (%)

【0065】例21: 4-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ブチルクロライドの合成

例1と同様にして2-メルカプトベンツイミダゾール 6.2 gと1,4-クロロブプロモタン 10.3 gより表記化合物 6 gを得た (ワックス状)。

【0066】例22: 1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-4-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ブタン (化合物18) の合成

例2と同様にして4-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ブチルクロライド 0.33 gと5-メチル-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.24 gより表記化合物 0.09 gを得た (メタノール-水より晶析)。

融点 204-206 °C

元素分析 $C_{19}H_{20}N_4S_2$ として

計算値: C, 61.92; H, 5.47; N, 15.21 (%)

実測値: C, 61.78; H, 5.34; N, 15.10 (%)

【0067】例23: 1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-6-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキサン (化合物19) の合成

例2と同様にして6-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキシルブロマイド 0.31 gと5-メチル-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.16 gより表記化合物 0.33 gを得た (酢酸エチルより晶析)。

融点 202-204 °C

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4S_2$ として

計算値: C, 63.60; H, 6.16; N, 14.13 (%)

実測値: C, 63.42; H, 6.09; N, 14.01 (%)

【0068】例24: 1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-8-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) オクタン (化合物20) の合成

例2と同様にして8-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) オクチルブロマイド 0.37 gと5-メチル-2-メルカプト-ベ

ンツイミダゾール 0.16 gより表記化合物 0.36 gを得た (酢酸エチル-ヘキサンより晶析)。

融点 101-103 °C

元素分析 $C_{23}H_{28}N_4S_2$ として

計算値: C, 65.05; H, 6.65; N, 13.20 (%)

実測値: C, 64.87; H, 6.41; N, 13.34 (%)

【0069】例25: 2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾールの合成

2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 gとジエチレングリコール・ジ-p-トシレート 8.3 gをアセトニトリル中で 18 時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトで分取して表記化合物 2.4 gを得た (ワックス状)。

【0070】例26: 2-(2-(2-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾール)-チオ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール (化合物21) の合成

例1と同様にして2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール 0.38 gと2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾール 0.17 gより表記化合物 0.21 gを得た

融点 130-131 °C

元素分析 $C_{19}H_{20}N_4OS_2$ として

計算値: C, 59.35; H, 4.96; N, 14.57 (%)

実測値: C, 59.12; H, 4.72; N, 14.32 (%)

【0071】例27: 2-(2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾールの合成

2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 gとトリエチレングリコール・ジ-p-トシレート 9.6 gをアセトニトリル中で 18 時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトで分取して表記化合物 3.3 gを得た (ワックス状)。

【0072】例28: 2-(2-(2-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾール)-チオ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール (化合物22) の合成

例1と同様にして2-(2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール 0.43 gと2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾール 0.17 gより表記化合物 0.33 gを得た

融点 119-122 °C

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4O_2S_2$ として

計算値: C, 58.85; H, 5.64; N, 13.08 (%)

実測値: C, 58.59; H, 5.45; N, 12.89 (%)

【0073】例29: 1-(2'-(1'-メチル-5'-メチルスルファモイルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物23) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ベンチルブロマイド 0.3 gと2-メルカプト-1-メチル-5-メチルスルファモイルベンツイミダゾール 0.26 gより表

記化合物 0.22 g を得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 139-140 °C

元素分析 $C_{21}H_{25}N_5O_2S_3$ として

計算値: C, 53.03; H, 5.30; N, 14.73 (%)

実測値: C, 52.92; H, 5.13; N, 14.61 (%)

【0074】例30: 1-(2'-(1'-メチル-5'-メチルスルファモイルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(1-プロピオニル)ベンツイミダゾイル)-チオ)ペンタン (化合物25) の合成

1-(2'-(1'-メチル-5'-メチルスルファモイルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-ベンツイミダゾイルチオ)ペンタン 0.1 g をジメチルアセトアミド 0.3 ml、アセトニトリル 0.5 ml およびトリエチルアミン 0.1 ml の混合物に溶解し、45°C でプロピオニルクロライド 0.04 ml をゆっくりと添加した。4.5 時間攪拌した後に水を加えて酢酸エチルで抽出した。減圧で溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-アセトニトリルより晶析して表記化合物 0.04 g を得た。

融点 91-93 °C

元素分析 $C_{24}H_{29}N_5O_3S_3$ として

計算値: C, 54.21; H, 5.50; N, 13.17 (%)

実測値: C, 54.11; H, 5.32; N, 13.02 (%)

【0075】例31: 6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチルの合成

2-メルカプトベンツイミダゾール 6.3 g と 6-ブロモカプロン酸 7.8 g をエタノール 35 ml に溶解して12時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加えて、炭酸ナトリウム水溶液で pH を 8 に調整した。析出した結晶を濾集し、乾燥して表記化合物 11.2 g を得た。

【0076】例32: 2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール (化合物27) の合成
6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.8 g と o-フェニレンジアミン 0.34 g を濃塩酸 1 ml と水 2 ml に溶解し、窒素気流下で20時間加熱還流した。冷却後、反応液に水 3 ml を加えて析出物を濾集した。得られた析出物を水-メタノール 1:1 に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液を pH 8 を保つように添加した。析出した結晶を濾集し、含水メタノールで中性になるまで洗浄し、表記化合物 0.88 g を得た。

融点 313-316 °C

元素分析 $C_{19}H_{20}N_4S$ として

計算値: C, 67.82; H, 5.99; N, 16.66 (%)

実測値: C, 67.65; H, 5.72; N, 16.52 (%)

【0077】例33: 1-プロピオニル-2-(5-(2'-(1-プロピオニルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール (化合物24) の合成

例30と同様にして2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール 0.2 g から表記化合物

0.17 g を得た。

融点 142-145 °C

元素分析 $C_{25}H_{28}N_4O_2S$ として

計算値: C, 66.93; H, 6.29; N, 12.49 (%)

実測値: C, 66.76; H, 6.11; N, 12.22 (%)

【0078】例34: 1-メチル-2-(5-(2'-(1-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール (化合物26) の合成

2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール 0.2 g をジメチルフォルムアミド 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.18 g と沃化メチル 0.3 g を添加して40°C で14時間攪拌した。冷却後、水を添加して酢酸エチルで抽出した。水洗後、減圧で溶媒を留去しアセトニトリルより晶析して表記化合物 0.03 g を得た。

融点 118-120 °C

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4S$ として

計算値: C, 69.19; H, 6.64; N, 15.31 (%)

実測値: C, 69.03; H, 6.41; N, 15.23 (%)

【0079】例35: 2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-5,6-ジメチルベンツイミダゾール (化合物28) の合成

例32と同様にして6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.88 g と 4,5-ジメチル-o-フェニレンジアミン 0.43 g とから表記化合物 0.70 g を得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 211-214 °C

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4S$ として

計算値: C, 69.19; H, 6.64; N, 15.31 (%)

実測値: C, 69.11; H, 6.48; N, 15.12 (%)

【0080】例36: 2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-5,6-ジクロロベンツイミダゾール (化合物28) の合成

例32と同様にして6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.88 g と 4,5-ジクロロ-o-フェニレンジアミン 0.56 g とから表記化合物 0.93 g を得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 194-196 °C

元素分析 $C_{19}H_{18}N_4SCl_2$ として

計算値: C, 56.30; H, 4.48; N, 13.83 (%)

実測値: C, 56.24; H, 4.37; N, 13.69 (%)

【0081】例37: 2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-5-ニトロベンツイミダゾール (化合物29) の合成

例32と同様にして6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.88 g と 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン 0.48 g とから表記化合物 0.50 g を得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 184-185 °C

元素分析 $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ として

計算値: C, 59.82; H, 5.02; N, 18.36 (%)

実測値: C, 59.59; H, 4.98; N, 18.44 (%)

【0082】例38: 2-(7-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ヘプチル)-ベンツイミダゾール (化合物31) の合成
例31と同様にして2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 gと8-ブロモオクタン酸 4.46 g とから8-(2'-ベンツイミダゾールチオ)オクタン酸エチル 6.4 gを得た。次に例32と同様にして8-(2'-ベンツイミダゾールチオ)オクタン酸エチル 0.96 g と α -フェニレンジアミン 0.34 g とから表記化合物 0.70 gを得た。

融点 263-264 °C

元素分析 C₂₁H₂₄N₄Sとして

計算値: C, 69.19; H, 6.64; N, 15.37 (%)

実測値: C, 69.03; H, 6.48; N, 15.21 (%)

【0083】例39: 2-(11-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ウンデシル)-ベンツイミダゾール (化合物32) の合成

例31と同様にして2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 gと12-ブロモドデカン酸 5.3 gとから12-(2'-ベンツイミダゾールチオ)ドデカン酸エチル 6.4 gを得た。次に例32と同様にして11-(2'-ベンツイミダゾールチオ)ドデカン酸エチル 1.13 g と α -フェニレンジアミン 0.34 g とから表記化合物 0.70 gを得た。

融点 206-208 °C

元素分析 C₂₅H₃₂N₄Sとして

計算値: C, 71.39; H, 7.67; N, 13.32 (%)

実測値: C, 71.22; H, 7.41; N, 13.19 (%)

【0084】例40: 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-ベンゾチオゾイルチオ)ペンタン (化合物33) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.3 gと2-メルカプトベンゾチアゾール 0.17 gより表記化合物 0.2 gを得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 124-125 °C

元素分析 C₁₉H₁₉N₃S₃として

計算値: C, 59.19; H, 4.97; N, 10.90 (%)

実測値: C, 59.31; H, 4.75; N, 10.70 (%)

同様にして化合物36も合成した。

【0085】例41: 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-クロロベンゾチアゾイル)-チオ)ペンタン (化合物34) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.3 gと5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 0.20 gより表記化合物 0.38 gを得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 125-127 °C

元素分析 C₁₉H₁₈N₃S₃Clとして

計算値: C, 54.33; H, 4.32; N, 10.01 (%)

実測値: C, 54.11; H, 4.12; N, 10.12 (%)

【0086】例42: 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-

(2''-(6''-エトキシベンゾチオゾイル)-チオ)ペンタン (化合物35) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.3 gと6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾール 0.21 gより表記化合物 0.38 gを得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 122-124 °C

元素分析 C₂₁H₂₃N₃OS₃として

計算値: C, 58.71; H, 5.40; N, 9.78 (%)

10 実測値: C, 58.54; H, 5.32; N, 9.65 (%)

【0087】例43: 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-ベンゾオキサゾイルチオ)ペンタン (化合物37) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.3 gと2-メルカプトベンゾオキサゾール 0.15 gより表記化合物 0.1 gを得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 128-130 °C

元素分析 C₁₉H₁₉N₃OS₂として

20 計算値: C, 61.76; H, 5.18; N, 11.38 (%)

実測値: C, 61.49; H, 5.02; N, 11.21 (%)

同様にして化合物38も合成した。

【0088】例44: 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-フェニルベンゾオキサゾイル)-チオ)ペンタン (化合物39) の合成

例2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド 0.3 gと2-メルカプト-5-フェニルベンゾオキサゾール 0.23 gより表記化合物 0.2 gを得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

30 融点 100-102 °C

元素分析 C₂₅H₂₃N₃OS₂として

計算値: C, 67.38; H, 5.20; N, 9.43 (%)

実測値: C, 67.45; H, 5.08; N, 9.23 (%)

【0089】例45: 本発明化合物のマクロファージの泡沫化抑制効果

動脈硬化症の引き金となるマクロファージ泡沫化を抑制する本発明の化合物の作用を、マウス腹腔マクロファージを用いたイン・ビトロ試験により検討した。15週齢の雌ICRマウス (日本SLC製) の頸部を切断して放血した後、腹腔内にハックス緩衝液 (日本製薬) を注入した。腹部をもんだ後に緩衝液を速やかに回収し、1,000 r.p.m. で5分間遠心することにより腹腔マクロファージを集めた。ついで、集めたマクロファージをGTI培地 (和光純薬工業製) に懸濁して、24穴マイクロプレートに播種した。37°C、5% CO₂条件下で2時間培養したのち、培地をダベンコ変法イーグルMEM培地 (日本製薬製) に変換した。更に、37°C、5% CO₂条件下で16時間培養した後、下記の被検化合物とリポソームとを添加した。

【0090】1)被検化合物: DMSO (和光純薬工業製) に溶解したもの

2) リポソーム: PC/PS/DCP/CHOL=50/50/10/75 (nmol)

PC: フォスファチジルコリン (フナコシ製);

PS: フォスファチジルセリン (フナコシ製);

DCP: ジセチルフォスフェイト (フナコシ製);

CHOL: コレステロール (シグマ製)

37℃、5% CO₂条件下で更に16時間培養したのち、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出した。抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発光法を用いて生成したコレステロールエステル(CE)を定量した。コレステロールエステルの生成率は、薬物を添加しない対照を100%としたときの比率で算出した。細胞毒性は顕微鏡下で細胞の形態の変化から調べた。結果を以下の表1に示す(表中、化合物番号は上記の実施例中に記載した本発明の化合物番号に対応している)。

【0091】

【表1】

10

20

30

40

化合物	投与量 (μM)	CE生成率(%)	細胞毒性
1	5	41	なし
2	5	52	なし
3	5	36	なし
4	5	41	なし
5	5	39	なし
6	5	46	なし
7	5	22	なし
8	5	24	なし
9	5	28	なし
10	5	20	なし
11	5	9	なし
12	5	42	なし
13	5	58	なし
14	5	42	なし
15	5	36	なし
16	5	34	なし
17	5	24	なし
18	5	52	なし
19	5	54	なし
20	5	61	なし
21	5	24	なし
22	5	20	なし
23	5	34	なし
24	5	40	なし
25	5	32	なし
26	5	35	なし
27	5	48	なし
28	5	49	なし
30	5	52	なし
31	5	53	なし
32	5	62	なし
33	5	13	なし
34	5	28	なし
35	5	25	なし
36	5	21	なし
37	5	13	なし
38	5	16	なし
39	5	24	なし

【0092】上記の結果から、本発明の化合物はマクロファージに対して細胞毒性を示すことなくコレステロールエステルの生成率を顕著に抑制し、動脈硬化症発症の直接の引き金であるマクロファージの泡沫化を顕著に抑えることができることが明らかである。

【0093】

【発明の効果】本発明の化合物は、高脂血症の予防・治療剤及び動脈硬化症の予防・治療剤の有効成分として有

用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 417/12	2 3 5		C 0 7 D 417/12	2 3 5
/(C 0 7 D 413/12				
235:28				
263:58)				
(C 0 7 D 417/12				
235:28				
277:74)				